Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm

Über die perorale Zufuhr eines kolloidalen mit Eiweiß gelösten Trikalciumphosphatpräparates (Trikalkol)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Carl Meiners
aus Barssel

Referent: Prof. Dr. Schittenhelm

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zum Druck genehmigt von der
Medizinischen Fakultät München

Jahrg. 1938 Sonderabdruck aus Nr. 5

Medizinische Klinik

Wochenschrift für praktische Ärzte

Schriftleitung
Prof. Dr. Kurt Brandenburg
Berlin

Verlag von
Urban & Schwarzenberg
Berlin NW 7

Der Nachdruck und die Übersetzung in fremde Sprachen sind vorbehalten

Aus der II. Medizinischen Klinik in München
(Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm)

Über die perorale Zufuhr eines kolloidalen mit Eiweiß gelösten Tricalciumphosphatpräparates*)

Von Dr. **C. Meiners.**

Wegen der zahlreichen Schwierigkeiten, die die parenterale Zufuhr des Calciums über längere Zeit bietet, steht die Verabreichung per os bei längerdauernder Calciumgabe im Vordergrund bei der Kalkbehandlung. Bei der peroralen Zufuhr unterliegt das aufgenommene Calcium den Einflüssen des Magen-Darmkanals, die das Calcium so verändern können, daß die Resorption erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Die wasserlöslichen Calciumsalze werden durch die Salzsäure des Magens in das lösliche Calciumchlorid verwandelt. Längere Zufuhr dieser löslichen Kalksalze wird dazu häufig durch das Auftreten von Appetitlosigkeit und Erbrechen unmöglich gemacht.

Hesse und Barndt wiesen nach, daß die Resorption des Calciums von dem p_H-Wert des Magen-Darmtraktus abhängig ist, wobei die Resorption im sauren Milieu erhöht und im alkalischen erniedrigt ist. Da der Dünndarm im wesentlichen eine alkalische Reaktion zeigt, liegen nur in dem kurzen, sauer reagierenden Abschnitt günstige Resorptionsverhältnisse vor.

Eine wesentliche Retention des resorbierten Calciums ist nur in Gegenwart von Phosphorsäure möglich. Wird eine größere Menge Calcium resorbiert, so wird es als Calcium-

*) Trikalkol-Hersteller: Lecinwerk Dr. Laves, Hannover.

phosphat wieder ausgeschieden, wodurch dem Körper Phosphorsäure entzogen wird. Eine überschüssige Phosphataufnahme hat wiederum eine Mehrausscheidung von Calcium zur Folge. Es müssen das zugeführte Calcium und die zugeführte Phosphorsäure in einem entsprechenden Verhältnis zueinander stehen.

Das Trikalkol ist ein Tricalciumphosphatpräparat, in dem der Kalk mittels Phosphorsäure an Milcheiweiß kolloidal gebunden ist. Das Milcheiweiß wirkt hier als Kolloidschützer gegenüber dem Chemismus des Magen-Darmkanals.

Gürsching ließ soda-alkalische Trikalkollösungen mit stark wirksamem Pankreasextrakt bei einem p_H von 7,8 in vitro verdauen und fand, daß keine Ausflockung von $Ca_3(PO_4)_2$ stattfand; es blieb also das an Eiweiß als Schutzkolloid gebundene Tricalciumphosphat auch bei weitgehender Verdauung noch in Lösung. Trikalkol wird also den Magen ohne Veränderungen bis in den Dünndarm passieren können.

Bei einem Hund mit Vella-Fistel konnte Zuckmayer in Stoffwechselversuchen nachweisen, daß von einem kolloidalen Tricalciumphosphat, das er Trikalkol nannte, bei Zuführung durch die isolierte Darmschlinge 69—76% Kalk aufgenommen wurden; auch eine Resorption von Phosphorsäure wies er nach. Bei derselben Versuchsanordnung erfolgte keine Resorption des gewöhnlichen Tricalciumphosphats. Er wies also damit nach, daß das kolloidal mit Eiweiß gelöste Tricalciumphosphat (Trikalkol) alkalilöslich und resorptionsfähig ist.

Während Zuckmayer bei Umgehung des Magens durch direkte Einführung des Trikalkol in den Dünndarm die Resorptionsfähigkeit des Trikalkol nachwies, zeigte Gürsching die Resorptionsfähigkeit bei peroraler Zufuhr. In vergleichenden Calcium- und Phosphorstoffwechselbilanzversuchen an weißen Ratten mit und ohne Verabreichung eines kolloidalen Kalk-Phosphorsäure-Eiweißpräparates (Trikalkol) stellte er fest, daß durch Trikalkol die Calcium- und Phosphorbilanzen günstig beeinflußt werden.

Die bisher angeführten Versuche haben die Resorptionsfähigkeit des Trikalkol bei Tieren nachgewiesen. Es sollte in einigen Versuchen die Resorptionsfähigkeit des Trikalkol beim Menschen geprüft werden.

Die Versuche wurden derart ausgeführt, daß bei gesunden Menschen morgens nüchtern der Calcium- und Phosphorspiegel im Blutserum bestimmt wurde. Es wurden dann einige Tabletten Trikalkol aufgenommen und nach gewissen Abständen die Calcium- und Phosphorbestimmungen erneut vorgenommen. Durch die Fest-

stellung des Calcium- und Phosphorspiegels sollte lediglich die Resorptionsfähigkeit, nicht die tatsächlich resorbierte Menge festgestellt werden.

Die Calciumbestimmungen wurden nach der Methode von Clark ausgeführt, die Phosphorsäurebestimmungen kolorimetrisch vorgenommen.

1. Versuch: Nüchtern Ca 8.8, P 1.85 mg%; nach 10 Tabl. Trikalkol, 3½ Stunden später, Ca 8.0, P 2.1 mg%; 11 Stunden später Ca 8.6, P 2.0 mg%.

2. Versuch: Nüchtern Ca 12.4, P 2.98 mg%; nach 20 Tabl. Trikalkol, 4 Stunden später, Ca 12.0, P 3.13 mg%; 10 Stunden später Ca 12.2, P 2.88 mg%.

3. Versuch: Nüchtern Ca 11.7, P 2.0 mg%; nach 10 Tabl. Trikalkol, 4 Stunden später, Ca 11.4, P 2.3 mg%; 10 Stunden später Ca 11.5, P 2.1 mg%.

4. Versuch: Nüchtern Ca 9.5, P 2.5 mg%; nach 10 Tabl. Trikalkol, 3½ Stunden später, Ca 9.3, P 2.9; 10 Stunden später Ca 9.4, P 2.6 mg%.

5. Versuch: Nüchtern Ca 8.2, P 1.9 mg%; nach 10 Tabl. Trikalkol, 4 Stunden später, Ca 7.9, P 2.2 mg%; 10 Stunden später Ca 8.1, P 1.9 mg%.

6. Versuch: Nüchtern Ca 12.7, P 2.7 mg%; nach 20 Tabl. Trikalkol, 30 Minuten später, Ca 12.5, P 2.8 mg%; 2 Stunden später Ca 12.3, P 3.1 mg%; 8 Stunden später Ca 12.7, P. 2.9 mg%.

Es zeigt sich in diesen 6 Versuchen, daß es zu einem geringen Ansteigen der Phosphorwerte im Blutserum kommt. Der Kalkspiegel ergibt bei der Untersuchung einige Stunden nach der Aufnahme der Trikalkol-Tabletten jedesmal eine geringe Senkung; nach 8—10 Stunden ist der Ausgangswert fast wieder erreicht. Diese Senkung des Calciumspiegels nach Calciumzufuhr steht im Gegensatz zu vielen im Schrifttum angeführten Fällen, wo es nach peroralen Gaben von Calcium zu einem Anstieg der Calciumwerte im Blut kommt.

Hoesch beobachtete in einer Versuchsreihe am Hund, daß es nach intravenösen Calciuminjektionen nach einem baldigen Anstieg des Calciumwertes im Blutserum zu einem schnellen Abfall bis zur Norm kommt und nach etwa 14—16 Stunden ein erneuter Anstieg erfolgt. Nach diesem zweiten Anstieg fiel jedoch der Calciumspiegel bis unter die Norm: Posthypercalcämische Hypocalcämie. Hoesch fand, daß im Gegensatz zu dieser posthypercalcämischen Hypocalcämie eine Hypocalcämie direkt im Anschluß an die Calciumzufuhr beobachtet werden kann, und zwar am ehesten im

Anschluß an orale Zufuhr. Auf diese relativ seltene Hypocalcämie wurde von Hoesch zuerst hingewiesen. In obigen Versuchen wurde dieselbe Beobachtung gemacht.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluß des Trikalkol auf den Phosphor- und Calciumspiegel des Blutserums geprüft nach längerdauernder Zufuhr von Trikalkol. Es wurden diese Untersuchungen vorgenommen bei Kranken, denen aus therapeutischen Gründen über mehrere Tage Trikalkol verabreicht war.

Vor Beginn der Trikalkolverabreichung wurde der Calcium- und Phosphorsäuregehalt des Blutserums bei den Kranken nüchtern geprüft. Die zweite Bestimmung nach einigen Tagen erfolgte ebenfalls im Nüchternblut. Die Untersuchungen erfolgten nach denselben Methoden wie in den ersten 6 Versuchen.

1. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 8.4, P 2.34 mg%; tägl. 3mal 3 Tabl. Trikalkol, nach 6 Tagen Ca 10.64, P 2.43 mg%.

2. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 10.55, P 2.77 mg%; tägl. 3mal 4 Tabl. Trikalkol, nach 11 Tagen Ca 12.4, P 2.90 mg%.

3. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 10.55, P 2.4 mg%; tägl. 3mal 4 Tabl. Trikalkol, nach 8 Tagen Ca 12.8, P 2.7 mg%.

4. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 8.55, P 2.8 mg%; tägl. 3mal 3 Tabl. Trikalkol, nach 20 Tagen Ca 10.86, P 2.86 mg%.

5. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 9.7, P 2.7 mg%; tägl. 3mal 4 Tabl. Trikalkol, nach 17 Tagen Ca 12.9, P 2.9 mg%.

6. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 11.1, P 2.4 mg%; tägl. 3mal 4 Tabl. Trikalkol, nach 19 Tagen Ca 13.6, P 2.53 mg%.

7. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 9.68, P 2.53 mg%; tägl. 3mal 3 Tabl. Trikalkol, nach 15 Tagen Ca 10.28, P 2.9 mg%.

8. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 12.1, P 2.9 mg%; tägl. 3mal 4 Tabl. Trikalkol, nach 15 Tagen Ca 13.9, P 3.1 mg%.

9. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 8.7, P 2.3 mg%; tägl. 3mal 4 Tabl. Trikalkol, nach 8 Tagen Ca 10.5, P 2.5 mg%.

10. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 10.2, P 2.9 mg%; tägl. 3mal 4 Tabl. Trikalkol, nach 8 Tagen Ca 12.1, P 3.1 mg%.

11. Fall: Vor Beginn der Behandlung Ca 11.5, P 2.9 mg%; tägl. 3mal 3 Tabl. Trikalkol, nach 15 Tagen Ca 13.2, P 3.2 mg%.

In diesen 11 Fällen war eine Erhöhung der Calciumwerte um durchschnittlich 2 mg% festzustellen. Eine geringe Erhöhung zeigte auch der Phosphorspiegel. Da die letzte Trikalkolverabreichung vor der erneuten Bestimmung des

Ca- und P-Spiegels jeweils 12—14 Stunden zurücklag, zeigt sich in diesen Versuchen, daß die Erhöhung der Ca- und P-Werte eine länger andauernde ist.

Diese Untersuchungen ergeben eine gute Resorptionsfähigkeit des Trikalkol beim Menschen und zeigen, daß sich durch Trikalkol bei den üblichen therapeutischen Dosen eine länger andauernde Erhöhung des Calcium- und Phosphorspiegels im Blut erreichen läßt.

Trikalkol kann therapeutisch in all den Fällen angewandt werden, wo ein Mangel oder ein erhöhter Bedarf an Kalk und Phosphorsäure vorliegt.

Die zahlreichen Wirkungen des Calciumions im Organismus sind hinreichend bekannt. Hier soll nur kurz auf die Hauptwirkungen hingewiesen werden.

Das Calcium wirkt auf das zentrale und vegetative, insbesondere das parasympathische Nervensystem im Sinne einer Herabsetzung der Erregbarkeit. Starkenstein zeigte in grundlegenden Versuchen durch Einspritzungen von calciumfällenden Stoffen eine Übererregbarkeit des Nervensystems, vornehmlich des autonomen Systems. Durch Zufuhr von Calcium ging diese zurück. Kallòs und Kallòs-Deffner zeigten, daß isolierte Uterushörner von Meerschweinchen, die gegen Pferdeserum hochgradig allergisch waren, in Gegenwart von Calcium keine Kontraktion zeigten, obwohl die Antigen-Antikörperreaktion dadurch nicht verhindert war. Auf die Blutgerinnung wirkt Calcium fördernd. Die entzündungshemmende Wirkung des Calciums, die auf die von J. Loeb festgestellte Abdichtung der Zellmembran zurückgeführt wird, wurde durch Chiari und Januschke im Tierexperiment nachgewiesen.

Am eindrucksvollsten ist die Verwendung der Kalktherapie bei der Behandlung der Tetanie, wo durch Injektion von Calcium ein sofortiges Aufhören der Erscheinungen zu erreichen ist. Aber auch hier ist die perorale Kalkgabe von großer Bedeutung.

In einem Fall von postoperativer Tetanie konnte dieser Einfluß durch Trikalkolverordnung einwandfrei beobachtet werden. Ohne orale Zufuhr von Kalk brauchte die Kranke mindestens jeden zweiten Tag eine Calciuminjektion. Bei oraler Zufuhr von Trikalkol in großen Mengen (25 Tabl. täglich) war der Blutcalciumspiegel für einige Tage noch hochzuhalten und sackte erst allmählich ab, so daß die Kranke bis zu 10 Tagen ohne Calciuminjektion auskommen konnte. Bei dieser Kranken zeigte sich, wie auch in allen anderen

Fällen, wo Trikalkol verordnet wurde, die ausgezeichnete Verträglichkeit des Präparats. Während die Kranke nach oraler Aufnahme von anderen Kalkpräparaten häufig über Erbrechen klagte, war dieses bei Trikalkol, das sie in großen Mengen nahm, nicht der Fall.

Bei der Behandlung von Ekzemen und Arzneiexanthemen konnte durch Trikalkol mehrfach ein schnelles Abklingen der Erscheinungen beobachtet werden.

Besonders berichtet werden soll hier über einen Fall, der wegen hartnäckiger Polyarthritis lange in stationärer Behandlung stand. Wegen hochgradiger Überempfindlichkeit gegen fast alle Arzneistoffe war eine Therapie kaum durchzuführen. Bei gleichzeitiger Trikalkolgabe in der üblichen therapeutischen Menge war eine Zuführung von Medikamenten möglich.

Bekannt ist die günstige Einwirkung auch des peroral zugeführten Calciums bei der Behandlung katarrhalischer Erscheinungen, des Heufiebers und des Asthma bronchiale.

Schrifttum.

Chiari und Januschke: Arch. f. exper. Pathol. 65, 1911. Fürth: Lehrbuch der phys. u. path. Chemie. 1928, 326. Gürsching: Tierversuche über den Einfluß von kolloidal mit Eiweiß gelöstem Trikalciumphosphat auf den Ca— und P-:- Umsatz des Organismus. Bioch. Zeitschr. 259, 140, 1933. Gürsching: Die gleichzeitige Zufuhr von Kalk und Phosphorsäure mit einem kolloidalen Kalk-Phosphorsäure-Eiweißpräparat. Münch. Med. Wochenschr. 1143, 1933. Hesse und Barndt: Kalkresorption und Kalkretention bei verschiedener Ernährung. Klin. Wochenschr. 1935. II. 1606—1609. Hoesch: Die enterale und parenterale Zufuhr von Kalk. Klin. Wochenschr. 1935. I. 461—465. Käwel: Zur Calciumtherapie. Zeitschr. kl. Med. 100. 1924. Kallòs und Kallòs-Deffner: Experimentelle Untersuchungen zur Calciumtherapie allergischer Zustände. Kl. Wochenschr. 1935. II. 1247—1250. Leitner: Über Calciumtherapie bei Tuberkulose und Allergosen. Fortschr. d. Therapie Bd. 11 S. 658. Loeb, J.: Untersuchungen über künstliche Pathogenese. Leipzig 1906 Starkenstein: Arch. exper. Path. 1914. Bd. 47 S. 45. Zuckmayer: Beitrag zur Aufnahme und Verwertung von Kalk und Phosphorsäure durch den Darm. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. d. Menschen und der Tiere. 148, 1912.

Druck von L. Schumacher in Berlin N 4.

Lebenslauf.

Am 6. April 1911 wurde ich als Sohn des Arztes und Zahnarztes Dr. med. Johannes Meiners und seiner Frau Ida, geb. Wreesmann, zu Barssel i. Oldenburg geboren. Ich besuchte zunächst die Volksschule in Barssel. 1930 wurde mir am Gymnasium in Vechta das Zeugnis der Reife zuerkannt. An den Universitäten Tübingen, Münster, Kiel und München studierte ich Medizin. In München bestand ich 1936 das ärztliche Staatsexamen.